

Dileme v zdravljenju oligoprograsa: zdraviti drevo ali okvarjen list?

Dilemmas in treatment of oligoprogression: treat the whole tree or broken leaf selectively?

Tanja Ovčariček, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Izveček. Oligometastatska bolezen je posebna entiteta metastatske bolezni, definirana kot intermediarno stanje med omejeno in razširjeno maligno boleznijo. Oligoprogres je definiran kot omejen progres bolezni po prvotno uspešnem sistemske zdravljenju polimetastatske bolezni, ki je najverjetneje posledica razrasta klona na obstoječe sistemsko zdravljenje rezistentnih rakavih celic. V primerjavi z OMB gre za bolnike z bolj napredovalo boleznijo, zato ekstrapolacija podatkov iz OMB za obravnavo oligoprograsa ni primerna. Kriteriji RECIST oligoprograsa ne definirajo, tudi sicer natančna definicija oligoprograsa še ni jasna. Zaradi tega pogostost pojavljanja oligoprograsa ni znana. Nedrobnocelični rak pljuč je glede oligoprograsa najbolj preučevana maligna bolezen, vendar pride do oligoprograsa pogosto tudi pri ledvičnem in raku prostate. Zaradi pomanjkanja podatkov iz prospektivnih kliničnih raziskav še vedno ostajajo odprte klinične dileme glede optimalne obravnave in zdravljenja bolnikov z oligoprogresom. Glavno vprašanje, ki se poraja, je, ali lahko zdravljenje oligoprograsa z lokalnimi ablativnimi metodami odloži potrebo po menjavi sistemskega zdravljenja in vpliva na preživetje.

Ključne besede: Oligometastatska bolezen, oligoprogres, lokalno ablativno zdravljenje, sistemsko zdravljenje

Abstract. Oligometastatic disease (OMD) is a distinct disease state within metastatic cancer, considered as intermediate state between locally confined and widespread disease. By definition, the state of oligoprogression occurs after initially successful systemic therapy of polymetastatic disease where disease progression occurs in a limited number of sites with sub-clones of drug resistant cancer cells. By virtue of that fact, OPD is distinct clinical entity from OMD. Patient with OPD have more advanced disease status and data on treatment of OPD cannot be extrapolated from OMD patient data. OPD is not formally incorporated into RECIST system and criteria of oligoprogression have not yet been solidified. Due to that fact the frequency of OPD is unknown. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the best-studied examples of malignant diseases capable of demonstrating an oligoprogression, but renal cell carcinoma and prostate cancer also commonly show oligoprogression. Due to a lack of prospective studies clinical controversies regarding optimal management of OPD remain and the approach to OPD patients varies. The main question is whether local ablative treatment to oligoprogressive sites can delay the need to switch systemic therapy or influence survival outcomes.

Keywords: Oligometastatic disease, Oligoprogression, Local ablative therapy, Systemic therapy

Uvod. Leta 1995 sta Hellman in Weichselbaum definirala oligometastatsko bolezen (OMB) kot intermediarno stanje med omejeno in razširjeno maligno boleznijo. Gre sicer za metastatsko bolezen, vendar je bolezen omejena le na nekaj metastaz (oligo). V zadnjih letih narašča zanimanje za optimizacijo zdravljenja OMB predvsem zaradi ohrabrujočih rezultatov dodatka lokalnega k obstoječemu sistemu zdravljenju. S takšnim načinom zdravljenja se je prvič izkazala možnost doseganja dolgotrajnih zazdravitev ali celo ozdravitev teh bolnikov.

Polimetastatski bolniki, ki so bili zdravljeni s sistemsko terapijo in pri katerih je prišlo do zmanjšanja tako števila kot velikosti metastaz, lahko postanejo bolniki z OMB. V tej skupini ločujemo bolnike z oligoprogresom in oligoperzistenco. Oligoprogres je definiran kot omejen progres bolezni med prvotno učinkovitim sistemskim zdravljenjem. Biološko je oligoprogres drugačno stanje od OMB, ki je najverjetneje posledica razrasta klona na

obstoječe sistemsko zdravljenje rezistentnih rakavih celic. V primerjavi z OMB gre torej za bolnike z bolj napredovalo boleznijo, zato ekstrapolacija podatkov iz OMB za obravnavo oligoprograsa ni primerna. Fenotipsko je oligoprogres heterogen, lahko gre za progres v predhodno obstoječi metastazi ali pojav novih metastaz v istem ali v drugem organu. Pričakujemo ga pri tistih bolnikih, ki prejemajo dolgotrajno sistemsko zdravljenje, na primer hormonsko terapijo (rak dojke in prostate), tarčno zdravljenje (rak pljuč, ledvični rak) ali imunoterapijo (ledvični rak, melanom, rak pljuč).

Oligoponovitev (angl. oligorecurrence) je definirana kot omejen progres po primarno učinkovitem lokalnem in/ali sistemskem zdravljenju, napredovanje nastopi po določenem času brez zdravljenja. Oligoperzistenca (angl. oligopersistance) je bolj radiološka opredelitev perzistiranja metastaz po primarnem sistemskem zdravljenju. V manjšem številu metastaz je torej dosežena stagnacija ali delen odgovor, medtem ko je v preostalih večinoma dosežena kompletna remisija ali vsaj dolgotrajna delna remisija.

Definicija oligoprograsa. Za ocenjevanje učinka sistema zdravljenja se uporabljajo standardizirani kriteriji RECIST, ki pa oligoprograsa ne definirajo. V obstoječi literaturi je oligoprogres različno definiran, večinoma kot progres v 3–5 metastazah. Kako pogost je pojav, je zaradi razlike v definicijah težko določiti. Zastavlja se tudi vprašanje primernosti radioloških preiskav, zagotovo sta preiskavi PET-CT in MR primernejši metodi za odkrivanje oligoprograsa, vendar je njihova dostopnost bistveno slabša v primerjavi s konvencionalnimi radiološkimi metodami (CT, scintigrafija).

Pri več kot polovici bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (angl. non-small-cell-lung-cancer – NSCLC) z alteracijami EGFR/ALK pride med zdravljenjem s tarčnimi zdravili ali imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZKT) do progressa v obliki oligoprograsa. Manjši delež bolnikov z oligoprogresom, približno četrtnina, je opisan pri bolnicah s hormonsko odvisnim rakom dojke, nekaj več pri raku prostate in raku ledvice.

Podatki kliničnih raziskav zdravljenja NSCLC in melanoma z ZKT kažejo, da pride do napredovanja bolezni v obliki oligoprograsa pri kar 50–70 % bolnikov.

Dileme pri zdravljenju oligoprograsa. Zgodovinsko je sistemsko zdravljenje osnova zdravljenja metastatskega raka. V zadnjih dveh desetletjih je prišlo do skokovitega napredka, danes imamo na voljo poleg citostatičnega še tarčno zdravljenje in zdravljenje z imunoterapijo. Metastatsko bolezen tako zdravimo s sekvenciranjem več linij sistema zdravljenja. Vse to je pomembno prispevalo k preživetju bolnikov z metastatsko boleznijo.

Radioterapija se je v zdravljenju metastatske bolezni do nedavnega uporabljala večinoma za namene paliacije. Z opredelitvijo OMB pa je lokalno zdravljenje v tem kontekstu dobilo večji pomen, zlasti visokodozno obsevanje. Z radikalnim ablativnim lokalnim zdravljenjem lahko uničimo nastajajoče klonne na obstoječe sistemsko zdravljenje rezistentnih rakavih celic.

Z opredelitvijo OMB se spreminjajo tudi cilji zdravljenja metastatske bolezni, zlasti s poročili o možnosti dolgotrajnih zazdravitev ali morda celo ozdravitev bolnikov z manjšim obsegom metastatske bolezni.

Pri bolnikih z oligoprogresom se ponujajo tri možnosti zdravljenja: bodisi zamenjava sistema zdravljenja ali lokalno ablativno zdravljenje metastatskih lokalizacij v progresu ob nadaljevanju z obstoječim sistemskim zdravljenjem ali z zamenjavo sistema zdravljenja. V klinični praksi se tako zastavlja dilema, ali zdraviti drevo v celoti ali samo oboleli list.

Zdravljenje oligoprograsa v kliničnih raziskavah. Prospektivne klinične raziskave, ki bi podale odgovor na vprašanje najbolj optimalnega zdravljenja oligoprograsa, bi morale odgovoriti na naslednji vprašanji: ali lahko lokalno zdravljenje zmanjša potrebo po menjavi sistema zdravljenja oziroma podaljša čas do njegove menjave in ali lokalno zdravljenje oligoprograsa vpliva na preživetje teh bolnikov?

Zato je seveda razumljivo, da so prospektivne klinične raziskave kot cilje zastavile preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), celokupno preživetje (OS), čas do začetka nove linije sistema zdravljenja (angl. next line systemic therapy free interval – NEST-FS). Vprašanje menjave sistema zdravljenja ni pomembno samo za preživetje, ko lahko z zamikom naslednje linije zdravljenja dosežemo daljše celokupno preživetje. Pomembno je tudi z vidika kakovosti življenja. Včasih je menjava sistema terapije povezana z bolj toksičnim zdravljenjem.

Prve informacije o dobri učinkovitosti lokalnega zdravljenja oligoprogresa so podale retrospektivne raziskave, največ na področju NSCLC, ledvičnega raka in raka prostate, predvsem pa so te raziskave potrdile relativno varnost takšnega zdravljenja.

Prva prospektivna randomizirana raziskava faze II (CURB) je preučevala učinkovitost stereotaktičnega obsevanja (SBRT) v zdravljenju oligoprogresa (≤ 5 metastatskih lezij) pri bolnikih z metastatskim NSCLC in metastatskim rakom dojke. Izbor sistemskega zdravljenja in njegove menjave ob oligoprogresu je bil prepuščen zdravnikovi presoji. Bolniki so bili randomizirani v roko s standardnim zdravljenjem (sistemsko) ali roko s standardnim zdravljenjem (sistemsko) in SBRT metastatskih lezij v oligoprogresu. Bolniki, zdravljeni s SBRT, so imeli statistično pomembno daljše preživetje brez napredovanja bolezni v primerjavi s tistimi brez SBRT (mPFS 5,1 proti 2,3 meseca), vendar večinoma zaradi bolnikov z NSCLC (mPFS 10,1 proti 2,3 meseca). Pri raku dojk ta razlika ni bila statistično pomembna (4,1 proti 3,9 meseca). Odgovorov na vprašanje, zakaj je bila tako očitna razlika v preživetju med bolniki z NSCLC in rakom dojk, raziskava ni podala.

Druga prospektivna randomizirana klinična raziskava (HALT) še poteka in vključuje bolnike z NSCLC. Gre za raziskavo faze II z možnostjo prehoda v fazo III, ki bolnike z NSCLC z mutacijami EGFR ali prerazporeditvami ALK randomizira v roko, ki bo ob oligoprogresu (≤ 3 metastatske lezije) na tirozin kinazne inhibitorje (TKI) prejela SBRT in nadaljevala enako sistemsko zdravljenje, in roko, kjer bodo bolniki nadaljevali enako sistemsko zdravljenje brez SBRT. Primarni cilj raziskave je čas do progressa oziroma potrebe po menjavi sistemskega zdravljenja ali SBRT.

Preostale prospektivne nerandomizirane raziskave zdravljenja bolnikov z oligoprogresom so vključevale manjše število bolnikov. Večinoma so oligoprogres definirale kot progres v 3–5 lezijah. Najpogosteje uporabljena lokalna ablativna tehnika je bila SBRT. Večinoma v primeru oligoprogresa sistemska terapija ni bila zamenjana (tabela 1). V primerjavi s historičnimi podatki je dodatek lokalnega ablativnega zdravljenja ugodno vplival na preživetje brez napredovanja bolezni, pri raku ledvice in prostate pa je bilo takšno zdravljenje povezano z relativno dolgim časom do potrebe po zamenjavi sistemskega zdravljenja. Tudi celokupno preživetje v teh raziskavah je bilo primerljivo ali celo boljše v primerjavi s historičnimi skupinami. To je še posebno zanimivo pri ledvičnem raku, ki je dolga leta veljal za relativno radiorezistentno bolezen, pa vendar izsledki teh raziskav nakazujejo na daljše preživetje in podaljšan čas do potrebe po menjavi sistemskega zdravljenja v primeru oligoprogresa za več kot leto dni z uporabo visokodoznega obsevanja (tabela 2).

Cilji, ki so bili zastavljeni v teh raziskavah (PFS, NEST-FS), so klinično sicer zelo pomembni, prav tako zaradi hitrosti dogodkov lažje dosegljivi, vendar ni nujno, da odražajo boljše celokupno preživetje. Dokončne odgovore bodo dali rezultati randomiziranih kliničnih raziskav.

V teku so tudi prospektivne klinične raziskave zdravljenja oligoprogresa ob zdravljenju z imunoterapijo z ZKT. Poznan je tako imenovani abskopalni učinek visokih doz obsevanja, ki sproži sistemski protitumorski odgovor, ki se lahko ob zdravljenju z ZKT še ojača. Rezultati teh raziskav bodo tako morda še bolj spodbudni.

Vpliv izsledkov kliničnih raziskav na obravnavo bolnikov z oligoprogresom v vsakodnevni klinični praksi. Tudi v klinični praksi je v zadnjih letih opaziti premik v paradigmi zdravljenja bolnikov z oligoprogresom. Vse pogosteje se odločamo za dodatek zlasti visokodoznega obsevanja k sistemskemu zdravljenju. Na podlagi izsledkov kliničnih raziskav sistemskega zdravljenja v primeru oligoprogresa in ob visokodoznem obsevanju vseh metastatskih lokalizacij ne bomo zamenjali, je pa odločitev o zamenjavi treba individualizirati z upoštevanjem bolnikovih značilnosti in preferenc, hitrosti rasti in agresivnosti raka ter možnosti nadaljnjega sistemskega zdravljenja in njegove toksičnosti.

Tabela 1. Prospektivne klinične raziskave zdravljenja bolnikov z oligoprogresom

	Št. bolnikov	Tip raka	Definicija oligoprogr esa	Tip raziskave	Vrsta lokalne terapije	Primarna vrsta sistemske terapije	Sistemska terapija ob progresu
Iyengar et al	24	NSCLC	≤ 5	faza II	SBRT	KT na bazi platine	erlotinib
Weiss et al ***	25	EGFRm NSCLC	≤ 5	faza II	SBRT	erlotinib	erlotinib
Kim et al	24	mEGFR NSCLC	≤ 5	faza II	RT OP RFA	osimertinib	osimertinib
Chicas-Sett et al.	50	NSCLC melanom	≤ 5	prospektivna opazovalna	SBRT	pemrolizuma b/ nivolumab	pemrolizuma b/ nivolumab
Tsai et al. CURB	58 44	NSCLC dojka	≤ 5	randomizirana f II**	SBRT	po presoji zdravnika	po presoji zdravnika
Pezull et al.	38	mCRPC z oligoprogr esom v bezgavke	≤ 5	faza 1 – post hoc	SBRT	ADT	ADT
Berghen et al	20	mCRPC	≤ 3	faza II	SBRTOP	ADT	ADT
Cheung et al	37	ledvični rak	≤ 5	faza II	SBRT	TKI	TKI
Hannan et al.	20	ledvični rak	≤ 3	faza II	SBRT	sistemsko zdravljenje3./4. linija	enako

Opombe: KT– kemoterapija; RT – obsevanje; OP – operacija; ADT – terapija z androgeno deprivacijo; mCRPC– metastatski rak prostate, neobčutljiv na kastracijo.

Tabela 2. Prospektivne klinične raziskave zdravljenja bolnikov z oligoprogresom (nadaljevanje)

	Primarni cilj	mPFS (msec)	mOS (msec)	NEST-FS	AE(≥ 4)
lyengar et al	PFS	14,7	20,4	8	2/24 (8,3 %)
Weiss et al.	PFS	6	29	NR	0
Kim et al.	PFS PFS2	mPFS: 11.2/15.8* mPFS2: 2.3	NR	NR	0
Chicas-Sett et al.	PFS OS	14,2	37,4	NR	0
Tsai et al CURB	PFS	5,1 proti 2,3 (sign) NSCLC 10,1 proti 2,1(sign) dojka 4,1 proti 3,9	NR	NR	0
Pezulla et al	NA	2-letno PFS: 47 %	2-letno OS: 90 %	2-letno: 68 %	0
Berghen et al.	NFS	mNFS: 12	NR	mNFS: 12 5	0
Cheung et al.	PFS, NFS, OS	mPFS: 9,3	1-letno OS: 92 %	mNFS: 12,6 1-letno NFS: 53 %	0
Hannan et al.	podaljšanje NFS > 6 msec	mPFs: 8,7 msec	mOS: ni doseženo	NFS > 6 msec: 70 %	1 (gastrointestinalna)

Opombe: NR– ni poročano; PFS2– progres po progresu; NEST-FS – čas do uvedbe nove linije sistemskega zdravljenja; * mPFS v kohorti, ki je prejela osimertinib kot 1.linijo/mPFS na osimertinibu kot 2. linija zdravljenja, ** randomizacija: SABRT + standardno zdravljenje proti standardnemu zdravljenju, *** predčasno zaključena zaradi slabega vključevanja in sprememb v standardu sistemskega zdravljenja med raziskavo.

Literatura

1. Kim H, Venkatesulu BP, McMillan Mt, et al. Local therapy for oligoprogressive disease: A systematic review of prospective trials. Radiation. Int J Rad Bio Phys.ems 2022; 0:1–8.
2. Patel PH, Palma D, McDonald F et al. The dandelion dilemma revisited for oligoprogression: treat the whole lawn or weed selectively? Clin Oncol 2019; 31:824–833.
3. Heitmann J, Guckenberger M. Perspectives on oligometastasis: challenges and opportunities: J Thorac Dis 2018; 10:113–117.
4. Guckenberger M, Lievens Y, Bauma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: A european society for radiotherapy and oncology and european organisation for research and treatment of cancer consensus recommendation. Lancet Oncol 2020; 21:e18–28.
5. Tsai CJ, Yang IT, Guttmann DM, et al. Consolidative use of radiotherapy to block (CURB) oligoprogression : Interim analysis of first randomised study of stereotactic radiotherapy in patient with oligoprogressive metastatic cancer of the lung and breast. Int J Radiol Oncol Biol Phys 2021; 111:1325–1326.